

2. WALLEY, J. F. I., and COOPER, T. V.: *A Case of Undulat Fever Treated by Chloramphenicol*, Brit. M. J. 2:265, 1949, WOODWARD.
3. (a) BRYER, M. S.; SCHOENBACH, E. B.; CHANDLER, C. A.; BLISS, E. A., and LONG, P. H.: *Aureomycin: Experimental and Clinical Investigations*, J.A.M.A. 138:1117 (sep. 11) 1948. (b) HARRIS, H. J.: *Aureomycin and Chloromycetin in Brucellosis*, Bull. New York Acad. Med. 25:458, 1949. (c) SPINK and OTHERS, KNIGHT, RUIZ SÁNCHEZ, RUIZ SÁNCHEZ and McDERMOTT.
4. HARRIS, H. J.: *Brucellosis (Undulant Fever)*, New York, Paúl B. Hoeber, Inc., 1941.
5. EVANS, A.; ROBINSON, F. H., and BAUMGARTNER, L.: *Studies on Chronic Brucellosis: IV. An Evaluation of the Diagnostic Laboratory Tests*, United States Public Health Service, Weekly Health Reports, 53:1507, 1938.
6. HARRIS, EVANS, ROBINSON and BAUMGARTNER.
7. SPINK, W. W.: *Brucellosis*, J.A.M.A. 139:554 (Feb. 19), 1949.
8. EISELE, C. W.: *Symposium en advances in Clinical Medicine*, M. Clin. North América 31:182, 1947.

## TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA CON CLORAMFENICOL

Dres. C. F. HILL, J. V. ARMSTRONG, C. KNIGHT McDONAL y E. N. ALLOTT

CUANDO el vapor Mooltan arribó a Londres el 15 de diciembre de 1949, tres de sus 1.012 pasajeros fueron ingresados en el Hospital con Fiebre Tifoidea. Ultimamente han sido observadas 67 personas que eliminaban bacilos tíficos, 10 de las cuales parecían tratarse de portadores de gérmenes, 21 de ellos fueron admitidos en el Brook Hospital.

El primer enfermo fué admitido el 16 de diciembre, en el onceavo día de su enfermedad. Posteriormente se ingresaron enfermos en varios períodos, algunos en momento tan precoz como el tercer día de enfermedad.

### Estado en el momento del ingreso

Todos los casos presentaban un cuadro típico de Fiebre Tifoidea, con toxemia, y la mayoría aquejaban cefalalgia, tos y molestias abdominales. Asimismo todos los casos, al llegar a la segunda semana, mostraban dolorimiento en el hipocondrio izquierdo, aunque sin palpase esplenomegalia. Muchos de los enfermos sufrieron cierto grado de diarrea.

### Curso de la enfermedad

No ocurrieron defunciones, y las complicaciones fueron escasas. La convalecencia fué también rápida y sin trastornos. No se presentó evidencia de trombosis vascular y no hubieron casos de hemorragia o perforación. En un enfermo se presentaron profundas úlceras linguales y escrotales que persistieron tres o cuatro semanas; las pruebas serológicas para la sífilis fueron negativas. El otro enfermo presentó cistitis debida a la *Salmonella typhi*, inmediatamente después del primer ciclo de tratamiento, ocurrieron posteriormente dos recidivas, que exigieron tres ciclos de Cloramfenicol, el último curó la enfermedad permaneciendo la orina y las heces libres de bacilos tíficos.

### Tratamiento

El tratamiento con Cloramfenicol se inició lo antes posible después de la admisión, en momentos variables entre el cuarto y el dieciséisavo día de la enfermedad. Se utilizaron dos planes terapéuticos. Los primeros seis enfermos se trataron según la pausa standart de Woodward-Smadel, que consiste en administrar 4 gramos el primer día como dosis de sobrecarga, seguida por 3 gramos diarios hasta 24 horas después de la desaparición de la fiebre, continuando luego con 1,5 gs. durante 5 días más. La duración del tratamiento en cada uno fué variable.

Después de tratar estos primeros 6 enfermos, se pensó que un ciclo de Cloramfenicol más intensivo y más corto podría ser efectivo, y con esta finalidad se administraron 4 gs. el primer día como dosis de sobrecarga, seguido por 2 gr. cada 6 horas hasta un total de 20 gs. en 48 horas, a todos los enfermos leves o de mediana gravedad. De los 10 enfermos que se trataron con este plan, 4 mostraron marcada mejoría sintomática, al final de las primeras 48 horas; sin embargo, esta mejoría no se mantuvo durante los dos días siguientes y por lo tanto se continuó la medicación cloromicetina según el plan ortodoxo de Woodward-Smadel.

Nuestro material consiste además en 6 enfermos tratados con un ciclo intensivo único de 48 horas, y 15 pacientes tratados según períodos variables, pero con un mínimo de 9 días de duración.

La dosificación del Cloramfenicol fué de 20 a 35 gs.

### Respuesta al tratamiento

Nuestros resultados fueron similares a los ya referidos por Smadel y Colb. (1949) y Woodard y Colb. (1950) y otros. Pudo observarse una evidente mejoría general tanto objetiva como subjetiva, en las primeras 48 horas, y la defervescencia sucedió generalmente dentro de los primeros 4 días de tratamiento. Un enfermo que requirió la alta dosis de 35 gs. en 13 días, no estuvo completamente afebril hasta el séptimo día de medicación, y en otro en que se desarrolló una cistitis hubo un brote febril cuando todavía recibía Cloramfenicol.

### Efectos tóxicos

No se observaron efectos tóxicos, excepto una oftalmoplegía interna que motivó dificultades en la visión y que ocurrió en 4 de los 10 enfermos que recibieron la alta dosis de 20 gs. en 48 horas. Dicha oftalmoplegía fué temporal, permaneciendo únicamente durante el período de alta dosificación de Cloramfenicol.

Gray (1950) notó efectos del antibiótico sobre la visión durante el tratamiento de la tos ferina y en personas que se prestaron a la experimentación; dicho síntoma parece surgir cuando el Cloramfenicol alcanza en la sangre periférica la concentración de 50 microgramos por mm. Ralston y Payne (1950) también notaron síntomas oculares durante el tratamiento de la Brucelosis con Cloramfenicol. En nuestros casos no se han presentado ni náuseas ni vómitos.

### Recidivas

En las primeras series las recidivas alcanzaban el 57 % de los casos. Un segundo relapso se presentó sólo un caso — el enfermo con cistitis —. La mayoría de los relapsos eran severos y se caracterizaban por un brote febril elevado y por el recrudecimiento de la toxemia, malestar general, etc. Asimismo se comprobó bacteriemia mediante hemocultivo. En todos estos casos se administrando largos ciclos d Cloramfenicol, lográndose una respuesta terapéutica similar a la obtenida con el ciclo inicial.

### Bacteriología

El microorganismo causal del brote epidémico fué caracterizado, por el Dr. A. Félix, como perteneciente al tipo A. Fué inactivado "in vitro" por una concentración de Cloramfenicol de 3 microgramos por mm. De acuerdo con las investigaciones anteriores de Wooddard y Colb. esta sensibilidad se mantuvo en las cepas bacterianas aisladas de la sangre, orina y heces, durante un período inicial de la enfermedad, la convalecencia y las recidivas. No se observó evidencia del desarrollo de resistencia de los gérmenes frente al Cloramfenicol.

Si bien los bacilos tíficos desaparecieron de la sangre con toda rapidez después de la administración de Cloramfenicol, el efecto del antibiótico sobre los cultivos de orina y de heces era mucho menos rápido y brillante. En conjunto, los microorganismos tendían a desaparecer de las heces durante los períodos de alta dosificación, pero sin una constancia absoluta, de modo que algunos enfermos continuaban excretando bacilos tíficos incluso en presencia de altas concentraciones hemáticas del antibiótico. Las recidivas clínicas y los hemocultivos positivos no siempre iban asociados con un retardo de los bacilos a las heces, si de ellas ya habían desaparecido previamente. Wooddard

(1950) observó recidivas en 4 de 5 enfermos que continuaban excretando bacilos tíficos durante el tratamiento con Cloromicetina.

### Concentración hemática del Cloramfenicol

En el presente grupo de enfermos se determinaron sistemáticamente las concentraciones hemáticas de Cloramfenicol. El método utilizado consistía en la inactivación del *Bacterium pneumoniae* K 3, como microorganismo test.

Al principio tuvimos considerable dificultad al no apreciar que dicho microorganismo puede ser inhibido no específicamente por el suero de muchos enfermos, y esta acción bacteriostática junto al efecto del Cloramfenicol, impide el desarrollo de cultivos, incluso en diluciones superior al 1 por 250. Esta acción bacteriostática se destruye fácilmente por inactivación durante 30 minutos a 56°, proceso que debe realizarse siempre que se utilice dicho microorganismo como test de un antibiótico.

Paralelamente con los métodos biológicos se realizaron investigaciones químicas con el método de Glazco (1949). En conjunto, los resultados fueron similares para los valores inferiores; en cambio, para los superiores la determinación clínica dió resultados mucho más altos que la bacteriológica. Esto puede explicarse porque los métodos químicos no distinguen por el momento el Cloramfenicol de alguno de sus productos metabólicos inactivos.

Las concentraciones encontradas en los enfermos sometidos a la pauta ortodoxa de Woorward-Smade fueron similares a los ya referidos por otros observadores: con la dosis masiva de 20 gs. en 48 horas, el valor máximo alcanzado fué de 150 microgramos por 100 mms. con el método bacteriológico, y 185 microgramos por 100 mms. con el método químico.

Pudo observarse una cierta correlación entre la dosis de Cloramfenicol por kilo de peso corporal y la concentración hemática del antibiótico, si bien existían amplias variaciones individuales. En todos los enfermos ya sometidos a la dosificación masiva o bien a la pauta ortodoxa las concentraciones hemáticas indicaban una satisfactoria absorción del Cloramfenicol, pero sin existir una clara relación entre tales valores y los resultados químicos. Los valores que encontramos en los enfermos que recibían 1,5 gs. de antibiótico, eran tan bajos que nos hacen dudar si tal dosificación posee realmente eficacia.

### Sugestiones para futuros tratamientos

Nuestros resultados no han mostrado notables diferencias en la proporción de recidivas entre los enfermos tratados sólo 48 horas y los tratados durante más largos períodos. Knight y Colb. (1950) encontraron que 3 enfermos tratados sólo durante 60 horas no recidivaron y sí lo hicieron 4 entre 10 tratados durante más largos períodos. En consecuencia, sugieren que para evitar las recidivas el tratamiento debe de prolongarse durante bastante tiempo. Smadel, en la Real Sociedad de Medicina Tropical, el 16 de febrero de 1950

indicaba que en 5 días de tratamiento seguidos por 15 días de reposo y luego por 5 días más de tratamiento.

De nuestra experiencia se deduce que este período de reposo es demasiado corto y por ello proponemos el siguiente plan: Se administrará un ciclo inicial de 3 gs. diarios de Cloramfenicol hasta que el paciente esté apirético; entonces se suspenderá la medicación durante 10 días, transcurridos los cuales es administrará un nuevo ciclo del antibiótico durante 3 días a la dosis de 3 gs. diarios.

### Resumen

Han sido tratados 21 casos de Fiebre Tifoidea, pasajeros y tripulación del vapor Mooltan. En todos ellos los resultados fueron satisfactorios inicialmente, pero 12 recidivaron, generalmente de 10 a 16 días después de terminar el tratamiento, exigiendo nuevos ciclos del antibiótico. No existía correlación entre las recidivas y la dosificación previa y duración del tratamiento. Los AA. sugieren un nuevo plan terapéutico.

### Bibliografía

- GLAZKO, A. J. (1949). Arch. Biochem, 23, 411.  
 GRAY, J. D. (1950). Lancet, 1, 150.  
 KNIGHT, V.; RUIZ SÁNCHEZ, F.; RUIZ SÁNCHEZ, A.; SCHULTZ, S.; McDERMOTT, W. (1950). Arch. Intern. Med. 85, 44.  
 TALSTON, R. J. PAYNE, E. H. (1950). J. Amer. Med. Ass. 142, 159.  
 SMADEL, J. E. (1950). Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 43, 555.  
 WOODWARD, T. E.; BAILEY, C. A. (1949). J. Amer. Med. Ass. 141, 129.  
 WOODWARD, T. E.; SAMDEL, J. E.; LEY, H. L. jun. (1950). J. Clin. Invest. 29, 87.

## RESISTENCIA AL CLORAMFENICOL DESARROLLADA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA

Dres. J. CO. QUHOUN y R. S. WEETCH

**M**UCHO de lo publicado respecto al tratamiento de la Fiebre Tifoidea con Cloramfenicol, indica la presencia de recidivas; sin embargo, parece que hasta el momento no se ha demostrado un aumento en la resistencia de los gérmenes frente al Cloramfenicol, y Good y Mackenzie